



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Reconhecimento e Abordagem do Cancro da Mama Hereditário

Leonor Silva Pereira de Macedo Grijó

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutor Sérgio Manuel Madeira Jorge Castedo
Coorientador: Prof. Doutor José Alberto Fonseca Moutinho

Covilhã, abril de 2014

Agradecimentos

Ao Sr. Prof. Doutor Sérgio Castedo, pelos constantes interesse, disponibilidade e motivação ao longo de todo o trabalho.

Ao Sr. Prof. Doutor José Moutinho, pela disponibilidade, prontidão e simpatia com que me ajudou.

Aos meus pais, irmãos e ao Carlos, pela confiança e apoio incondicional que me deram, não só neste trabalho como ao longo de todo o meu percurso universitário.

Aos meus amigos, pela ajuda extra, tão importante.

Por último, à Faculdade de Ciências da Saúde, por todo o conhecimento que adquiri ao longo destes anos.

“Nenhuma dificuldade é superior à nossa determinação de a vencer.”

Daniel Serrão

Resumo

O cancro da mama é o cancro mais frequente em mulheres. Do total de casos de cancro da mama, 10 a 15% são hereditários, isto é, são causados por mutações em genes de suscetibilidade que aumentam o risco de surgimento da doença. Essas mutações podem ocorrer em vários genes, cada um deles associado a riscos diferentes de desenvolvimento da patologia. No cancro hereditário da mama, os genes mais frequentemente alterados são o BRCA1 e o BRCA2, estando as mutações destes genes associadas a um risco de desenvolvimento de cancro da mama durante a vida entre 70 e 85%. Os indivíduos com cancro hereditário, bem como os seus familiares, deverão ter um acompanhamento clínico distinto do recomendado nos casos de cancro esporádico. É já hoje possível identificar, com base na história pessoal e familiar, e com o auxílio de modelos de avaliação de risco recentes, os indivíduos com formas provavelmente hereditárias de cancro da mama, com eventual indicação para estudos genéticos. Uma vez identificada uma alteração genética patogénica num doente, poderão ser realizados estudos genéticos preditivos nos familiares em risco. Todo este processo traz grandes vantagens, uma vez que permite delinear, para os indivíduos geneticamente predispostos, uma estratégia personalizada de redução de risco que inclua uma vigilância mais intensiva e/ou cirurgia redutora de risco ou quimioprevenção.

Este trabalho faz uma revisão bibliográfica sobre os principais aspetos do cancro da mama hereditário, com ênfase na epidemiologia, patologia, critérios de recrutamento para estudo genético e atitudes face aos resultados do mesmo.

Palavras-chave

Cancro da Mama, Hereditariedade, Genes, Diagnóstico, Prevenção.

Abstract

Breast cancer is the most frequent type of cancer in women. Of all breast cancer cases, 10 to 15% are hereditary. This means that they are caused by mutations in susceptibility genes which increase the risk of developing the disease. These mutations can occur in different genes, each of them associated with different risks of development of breast cancer. In hereditary breast cancer, the most frequently mutated genes are BRCA1 and BRCA2. Pathogenic mutations in BRCA1 or BRCA2 are associated with an estimated lifetime risk of breast cancer of 70 to 80%. Individuals with hereditary cancer, as well as their relatives, should have a distinct clinical guidance from the one recommended in sporadic cancer cases. It is now possible to identify individuals with probable hereditary breast cancer forms, based on their personal and family history and with the help of recent informatic tools of evaluation of risk, and if justified of with specific genetic studies. Once identified a pathogenic mutation in a relevant cancer susceptibility gene in a patient, predictive genetic studies may be carried out in at risk relatives. These procedures allow the identification of genetically predisposed individuals, thereby enabling the adoption of a personalised strategy of risk reduction, which can include more intensive screening, risk reduction surgery, chemoprevention or a combination of the aforementioned procedures.

This work makes a bibliographical review focussed on the main aspects of hereditary breast cancer, with emphasis on epidemiology, pathology, recruitment criteria for genetic studies and implications thereof.

Keywords

Breast Cancer, Heredity, Genes, Diagnostic, Prevention.

Índice

1. Introdução	1
1.1. Objetivos	2
2. Material e Métodos	3
3. Cancro da mama hereditário: um problema com atualidade	4
3.1. Fatores de suscetibilidade hereditária para o desenvolvimento de cancro da mama	4
3.2. A importância dos genes de alta penetrância	5
3.2.1. BRCA1 e BRCA2	5
3.2.2. Outros genes de alta penetrância	8
3.3. A importância dos genes de moderada penetrância	9
3.4. A importância dos genes de baixa penetrância	10
4. Sobre a questão do aconselhamento genético	11
4.1. Avaliação de risco e consultas pré-teste	11
4.1.1 Modelos matemáticos de avaliação do risco de cancro da mama hereditário	15
4.1.2. Consultas pré-teste	18
4.2. Resultados dos testes genéticos	19
4.2.1. Resultado negativo	19
4.2.2. Resultado positivo	20
4.2.3. Variante de significado indeterminado	21
4.3. Aconselhamento pós-teste	21
4.4. Apoio psicológico	21
5. Gestão do risco	23
5.1. Vigilância	23
5.2. Cirurgia redutora de risco	24
5.3. Quimioprevenção	25
6. Tratamento	27
6.1. Local	27
6.2. Sistémico	27
7. Conclusão e Perspetivas	28
8. Bibliografia	30

Lista de Figuras

Figura 1. - Estimativa do número de novos casos e do número de mortes em todo o mundo pelos tipos de cancro mais frequentes.

Figura 2. - Esquema da estrutura dos genes BRCA1 e BRCA2.

Figura 3. - Modelo Myriad para avaliação do risco.

Figura 4. - Modelo BOADICEA de avaliação do risco.

Lista de Tabelas

Tabela 1. - Mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrância e risco relativo de desenvolvimento de cancro da mama.

Tabela 2. - Elementos da história médica pessoal relevantes na avaliação do risco de cancro hereditário.

Tabela 3. - Fatores da história familiar sugestivos de cancro da mama hereditário.

Tabela 4. - *Guidelines* ASCO, NCCN, USPSTF para a avaliação do risco de cancro da mama hereditário.

Lista de Acrônimos

ASCO	<i>American Society of Clinical Oncology</i>
ATM	<i>Ataxia-Telangiectasia Mutated</i>
BOADICEA	<i>Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm</i>
BRCA1	<i>Breast Cancer Early Onset Gene 1</i>
BRCA2	<i>Breast Cancer Early Onset Gene 2</i>
BRIP1	<i>BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1</i>
CDH1	<i>Cadherin-1</i>
CHECK2	<i>Cell Cycle Checkpoint kinase 2</i>
CS	Síndrome de Cowden
ER	Recetores de Estrogénio
FA	Anemia de Fanconi
HBOC	Síndrome de Câncer Hereditário da Mama/Ovário
HER2	Fator de Crescimento Epidérmico Humano 2
HR	Recombinação Homóloga
LFS	Síndrome de Li-Fraumeni
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
PALB2	<i>Partner and Localizer of BRCA2</i>
PJS	Síndrome de Peutz-Jeghers
PR	Recetores de Progesterona
PTEN	<i>Phosphatase and Tensin Homolog Deleted on Chromosome Ten</i>
RM	Ressonância Magnética
STK11	<i>Serine Threonine Kinase 11</i>
THS	Terapêutica Hormonal de Substituição
TP53	<i>Tumor Protein p53</i>
USPSTF	<i>United States Preventive Services Task Force</i>

1. Introdução

O cancro da mama é uma importante causa de mortalidade e morbilidade a nível mundial, sendo a sua incidência mundial anual de, aproximadamente, 1.383.000 novos casos. (1) É o cancro mais frequente e a principal causa de morte por cancro em mulheres (Figura 1). (2) Em Portugal o cancro da mama é também um importante problema, constituindo em mulheres, a causa predominante de anos de vida potencialmente perdidos. (3)

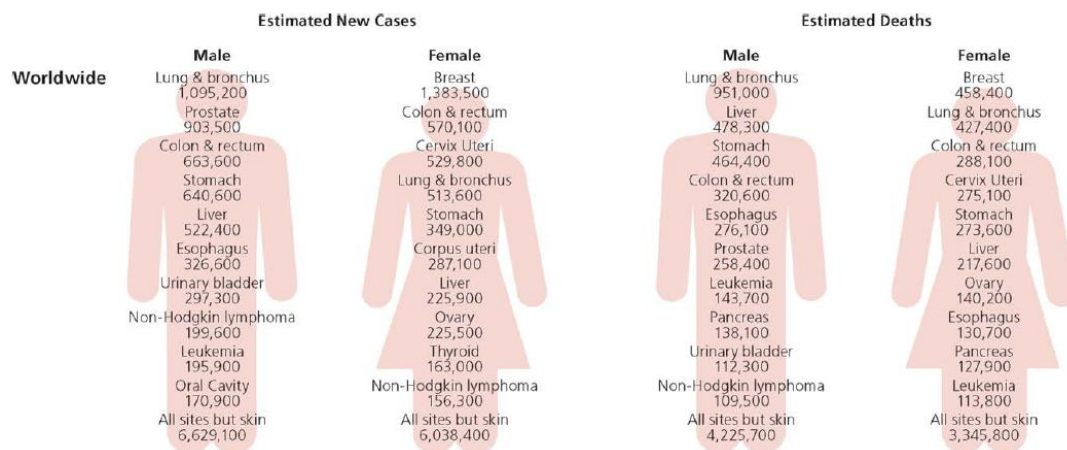


Figura 1. Estimativa do número de novos casos e do número de mortes em todo o mundo pelos tipos de cancro mais frequentes. (2)

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da mama até agora identificados são os seguintes: idade, história familiar, predisposição genética, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, obesidade, uso de terapêutica hormonal de substituição, consumo de álcool e inatividade física. (4)

Apesar da magnitude do problema, a sua incidência tem vindo a diminuir neste século, devido a uma redução global da utilização da terapia de substituição hormonal, a uma maior implementação de programas de rastreio e ao desenvolvimento de tecnologias mais avançadas, que aumentam a sensibilidade de deteção de alterações suspeitas. (5)

Entre 5% e 10% dos casos de cancro da mama têm origem hereditária, isto é, seguem um padrão de transmissão Mendeliano. (1) Nestes casos, o indivíduo nasce já com a alteração genética que lhe confere uma predisposição elevada para o desenvolvimento de cancro.

Por outro lado, entre 15% e 20% dos cancros da mama são familiares, com dois ou mais parentes de primeiro e/ou segundo grau afetados. Estes casos são atribuídos à partilha dos mesmos fatores ambientais, ou a genes de baixa penetrância entre indivíduos da mesma família. (1) (6)

Conclui-se, pois, que 20% a 30% do número total de casos de cancro da mama são hereditários ou familiares. Os restantes casos representam os chamados cancros esporádicos, que surgem por alterações genéticas adquiridas durante a vida, em indivíduos sem história familiar relevante.

A incidência de cancro da mama hereditário em mulheres é já igual ou superior à de muitos outros cancros, como os da bexiga, rim, hepatobiliar, pâncreas, esófago, laringe, linfoma de Hodgkin e leucemia. (2)

Ao contrário daquilo que ocorria no passado, é já hoje possível oferecer testes de ADN para a pesquisa de mutações nos genes de suscetibilidade para o cancro da mama hereditário.

Para definir quem mais beneficiará desses testes, deverá ser feita uma avaliação prévia do risco genético a todos os indivíduos que, pela sua história pessoal ou familiar, apresentem um provável aumento do risco de desenvolvimento da patologia (e, por consequência, uma maior probabilidade de serem portadores de uma mutação num dos genes de suscetibilidade). Todo este processo é de grande importância, pois permite adotar a estratégia de prevenção ou de tratamento mais eficaz em cada caso. (7)

1.1. Objetivos

Elaborar uma revisão bibliográfica sobre o cancro da mama hereditário, com ênfase na epidemiologia, patologia, critérios de recrutamento para estudo genético e atitudes face aos resultados do mesmo.

2. Material e Métodos

Para a elaboração deste trabalho foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed com as palavras *hereditary breast cancer genes* (encontrados 1788 artigos e selecionados 8), tendo sido em seguida retirada a última palavra, que foi sendo substituída inicialmente por *pathology* (encontrados 670 artigos e selecionados 3), e depois por *risk assessment* (encontrados 380 artigos e selecionados 7), por *genetic testing* (encontrados 928 artigos e selecionados 12) e por *management* (encontrados 340 artigos e selecionados 14). Por último foi considerada a pesquisa unicamente com as palavras *hereditary breast cancer* (encontrados 3072 artigos e selecionados 20). A pesquisa foi realizada em Dezembro de 2013, limitada às línguas Inglesa e Portuguesa, não tendo havido restrição de datas. Sempre que nos artigos selecionados fosse feita referência a outros artigos considerados relevantes, esses foram também selecionados, o que resultou na adição de 19 artigos aos anteriormente selecionados. Selecionei assim ao todo 83 artigos, sendo 49 de revisão e 34 de investigação. Complementei a pesquisa supracitada com recurso ao livro “Inherited Cancer Syndromes”. Por último, para o enquadramento do tema em estudo na realidade portuguesa, recorri ainda à “Acta Médica Portuguesa”, a um documento da Sociedade Portuguesa de Senologia acerca do cancro da mama familiar e à legislação vigente em Portugal acerca da informação genética.

3. Câncer da mama hereditário: um problema com atualidade

3.1. Fatores de suscetibilidade hereditária para o desenvolvimento de câncer da mama

Os cânceres hereditários são caracterizados tipicamente pela presença de mutações em genes de suscetibilidade que conferem um risco elevado de desenvolvimento de câncer, pela transmissão vertical através da mãe ou do pai, bem como pela associação a outros tipos de neoplasia. Este tipo de tumores tem frequentemente uma idade de início mais precoce do que os cânceres esporádicos e exibe maioritariamente um padrão de transmissão autossômico dominante. (8) (9)

As mutações genéticas associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de câncer da mama são de três tipos: mutações em genes de alta, de moderada e de baixa penetrâncias. As mutações em genes de alta penetrância são raras na população geral ($\leq 0.1\%$), mas quando presentes são responsáveis por um risco muito elevado de desenvolvimento de câncer da mama (até 45 vezes superior ao da população geral). As mutações em genes de moderada penetrância têm uma prevalência de $\leq 0.6\%$ e estão associadas a um aumento moderado do risco de desenvolvimento da patologia (até 4 vezes superior ao da população geral). Por último, as mutações nos genes de baixa penetrância, sendo bastante comuns (5-50% da população), estão associadas apenas a pequenos aumentos do risco de desenvolvimento de câncer da mama (< 2 vezes o risco da população geral). (10)

Do total das mutações conhecidas que aumentam o risco de câncer da mama, as mais importantes são as mutações nos genes Breast Cancer Early Onset Gene 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2), ambos de alta penetrância. Estas mutações são responsáveis, só por si, por 7% dos cânceres da mama e 14% dos cânceres do ovário diagnosticados de novo, e por pelo menos 40% dos casos de câncer da mama hereditário. (11) A restante percentagem é atribuída a um conjunto de outras mutações, muitas delas ainda não conhecidas, tanto em genes de alta como de moderada ou baixa penetrância (Tabela 1).

Tabela 1. Mutações em genes de alta, moderada e baixa penetrâncias e risco relativo de desenvolvimento de cancro da mama. (12)

Genes	Locus	Risco Relativo
Alta Penetrância		
BRCA1	17q21	5-45
BRCA2	13q12.3	9-21
TP53	17p13.1	2-10
PTEN	10q23.3	2-10
STK11	19p13.3	2-10
CDH1	16q22.1	2-10
Moderada Penetrância		
PALB2	16p12.1	2-4
ATM	11q22.3	2-3
CHEK2	22q12.1	2-3
BRIP1	17q22-q24	2-3
Baixa Penetrância		
ESR1	6q25.1	1.29
FGFR2	10q26	1.26
TOX3	16q12	1.20
MRPS30/FGFR10	5p12	1.19
NOTCH2/FCGR1B	1p11.2	1.14
MAP3K1	5q11	1.13
TNP1/IGFBP5/IGFBP2/TNS1	2q35	1.12
NEK10/SLC4A7	3p24	1.11

3.2. A importância dos genes de alta penetrância

3.2.1. BRCA1 e BRCA2

Como já referido, pelo menos 40% dos casos de cancro da mama hereditário estão associados a mutações BRCA1 ou BRCA2, sendo que aproximadamente entre 70 a 85% das portadoras dessas mutações desenvolverá cancro da mama ao longo da vida. (13)

As mutações nos genes BRCA estão também fortemente relacionadas com o risco de surgimento de cancro do ovário, sendo a presença da combinação de cancro da mama e do ovário numa família muito sugestiva da existência de uma mutação BRCA, e muitas vezes referida em conjunto como síndrome de cancro hereditário da mama/ovário (HBOC). (14)

Em famílias com múltiplos casos de cancro da mama, a doença está relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 50% dos casos e com o gene BRCA2 em cerca de 30% dos casos, e em famílias com HBOC, a doença foi relacionada com o gene BRCA1 em cerca de 80% e com o gene BRCA2 em cerca de 15% dos casos. (14) Por sua vez, o risco cumulativo de desenvolvimento de cancro da mama aos 70 anos, é de 65% para gene BRCA1 e de 45% para o gene BRCA2, sendo o risco cumulativo correspondente para o desenvolvimento de cancro do ovário, de 39% para o gene BRCA1 e de 11% para o gene BRCA2. (15)

As alterações nos genes BRCA são ainda responsáveis pelo desenvolvimento de outros cancros, principalmente em mulheres. Com efeito, as portadoras de mutações no gene BRCA1 estão em maior risco de desenvolverem carcinoma do pâncreas, cólon, e possivelmente do fígado e útero, sendo para estas mulheres o risco cumulativo de desenvolvimento de cancro noutro local para além da mama ou do ovário aos 70 anos, cerca de duas vezes o risco da população geral. (16) Por seu lado, os indivíduos portadores da mutação BRCA2 estão em maior risco de desenvolvimento de cancro do pâncreas, vesícula e ductos biliares, estômago, melanoma maligno e, no caso dos homens, também da próstata. Nas mulheres portadoras de mutação patogénica num dos genes BRCA verifica-se ainda um risco acrescido de ocorrência de cancro da mama contralateral ou do ovário. (17)

A frequência das mutações BRCA varia entre diferentes populações. No caso da população judaica Ashkenazi, por exemplo, 2,3% da população possui uma mutação deletéria num destes genes. De facto, há três mutações BRCA muito frequentes nesta população, a saber: a mutação c.185delAG e a c.5382insC no gene BRCA1 e a mutação c.6147delT no gene BRCA2. Um estudo realizado por Struwing et al. refere um risco cumulativo na idade de 70 de surgimento de cancro da mama entre os portadores das referidas mutações de 56% e de desenvolvimento de cancro do ovário e de cancro da próstata de 16%, não tendo sido observada diferença significativa no risco de cancro da mama entre os portadores das mutações BRCA1 e da mutação BRCA2. (18)

Nas famílias portuguesas com cancro hereditário da mama/ovário foi também descrita uma mutação fundadora no exão 3 do gene BRCA2 (c.156_157insAlu), a qual representa mais de 1/3 das alterações encontradas nos genes BRCA1 ou BRCA2 nestas famílias. Esta mutação, que se estima ter surgido há 558±215 anos, nunca foi observada senão em indivíduos portugueses ou de ascendência portuguesa. (19)

Funções dos genes BRCA1 e BRCA2

O gene BRCA1 foi mapeado pela primeira vez no cromossoma 17q no ano 1990, e codifica uma fosfoproteína nuclear de 1863 aminoácidos. Por sua vez o gene BRCA2 encontra-se no cromossoma 13q e foi descoberto em 1994, codificando uma fosfoproteína de 3418 aminoácidos (Figura 2). (14) (20)

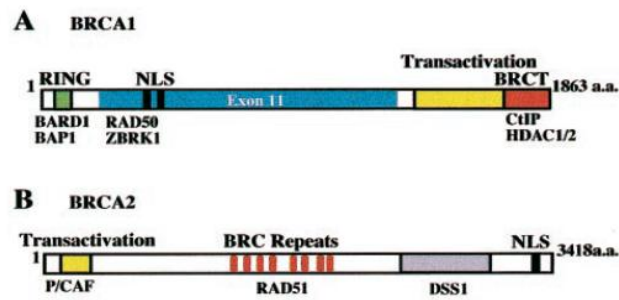


Figura 2. Esquema da estrutura dos genes BRCA1 e BRCA2 (20)

Os genes BRCA1 e BRCA2 são genes supressores tumorais, estando envolvidos em mecanismos de reparação de ADN, tais como a recombinação homóloga (HR) e reparação de erros na dupla hélice acoplados à transcrição, ambos essenciais à manutenção da estabilidade genómica. Estas funções são sugeridas pelas interações dos genes BRCA1 e BRCA2 com proteínas envolvidas na reparação do ADN, tais como a RAD51. (21) As células deficientes nos genes BRCA1 e BRCA2 caracterizam-se pela acumulação de anomalias cromossómicas, incluindo quebras, aberrações mitóticas e aneuploidia. Esta instabilidade genómica desempenha um papel central na tumorigénese, desencadeando mutações genéticas compensatórias que causam a paragem do ciclo celular, com subsequente apoptose. (20)

Características dos Cancros da Mama associados a mutações BRCA1 e BRCA2

Existem algumas características clínico-patológicas mais típicas dos cancros da mama associados a mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, relativamente às encontradas nos cancros esporádicos.

Com efeito, os portadores de mutações BRCA1 ou BRCA2 apresentam habitualmente cancro da mama de início mais precoce (quando comparados com os casos esporádicos), sendo 57% dos casos ocorridos em portadores de mutações BRCA1 e 28% dos ocorridos em portadores de BRCA2, diagnosticados antes dos 50 anos. (22) Os portadores de mutações BRCA apresentam também maior risco de recorrência da patologia e 40% de risco de surgimento de cancro na mama contralateral. (23) Por último, os homens com mutações BRCA2 têm 7-8% de risco de desenvolvimento de cancro da mama, quando comparado com o risco médio da população geral masculina de menos de 1%. (24)

A maioria dos cancros da mama esporádicos expressa recetores de estrogénios (ER) e de progesterona (PR), percentagem que aumenta com a idade ao diagnóstico. Por outro lado, os cancros da mama que surgem nos portadores de mutações BRCA1 são frequentemente “triplos negativos”, isto é, negativos para ER, PR e também para a expressão do receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2). Os cancros da mama em portadores de mutações BRCA2 são, neste aspeto, mais semelhantes aos cancros esporádicos, sendo mais

frequentemente positivos para ER e PR, apesar de expressarem com menor frequência HER2 do que os tumores esporádicos. (12) (25) (26)

Em relação ao tipo histológico, os cancros da mama hereditários são maioritariamente carcinomas ductais invasores de alto grau pouco diferenciados, embora os carcinomas medulares surjam também muitas vezes em portadores de mutações do gene BRCA1. (26)

Os carcinomas da mama em portadores de mutações no gene BRCA1, apesar de apresentarem uma menor formação tubular, têm maior pleomorfismo e maior contagem de mitoses do que os esporádicos. Os carcinomas da mama nos portadores de mutações no gene BRCA2, por sua vez, apresentam em regra menor formação tubular do que os esporádicos, não havendo contudo diferenças no pleomorfismo ou contagem de mitoses. (27)

3.2.2. Outros genes de alta penetrância

TP53 (Síndrome de Li-Fraumeni): A síndrome de Li-Fraumeni (LFS) é uma doença rara, de transmissão autossômica dominante, causada por mutações germinativas num gene supressor tumoral localizado no cromossoma 17p, o *tumor protein p53* (TP53), importante no controlo do ciclo celular, na manutenção da integridade do ADN e na regulação da apoptose. Na LFS verifica-se uma incidência significativamente aumentada de diferentes tipos de cancro em crianças e em adultos jovens, predominantemente cancro da mama, sarcoma de tecidos moles e osteossarcoma, mas também leucemia, tumores cerebrais e carcinoma adrenocortical. (27) Aproximadamente 50% dos referidos tumores surgem até aos 40 anos, e o risco de desenvolvimento de cancro é significativamente diferente entre homens e mulheres, de 73% e quase 100%, respetivamente. (22)

PTEN (Síndrome de Cowden): A síndrome de Cowden (CS) é uma doença rara, autossômica dominante, causada por mutações no gene supressor tumoral *phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten* (PTEN), localizado no cromossoma 10q. É também chamada síndrome dos múltiplos hamartomas, devido à sua forte associação com hamartomas em múltiplos órgãos. As manifestações mais habituais na CS, para além da maior incidência de neoplasias, incluem macrocefalia e a presença de lesões mucocutâneas tais como triquilemoma facial, queratose acral e pápulas papilomatosas. (23) (27)

Aproximadamente 70-75% das mulheres com CS desenvolverão doença benigna da mama (fibroadenomas ou doença fibroquística), situando-se o risco estimado de desenvolvimento de carcinoma da mama ao longo da vida entre 25 e 50%. Para além do cancro da mama, estas mulheres apresentam também um risco aumentado de desenvolver cancro da tiroide (10%) e do endométrio (5 a 10%). (22)

STK11 (Síndrome de Peutz-Jeghers): A síndrome de Peutz-Jeghers (PJS) é uma doença hereditária autossômica dominante, associada a mutações no gene *serine threonine kinase 11* (STK11) no cromossoma 19p. Os indivíduos portadores de mutações no gene STK11 apresentam um risco cumulativo de mais de 85% de desenvolvimento de neoplasias ao longo da sua vida, sendo as mais frequentes as neoplasias da mama (risco de aproximadamente 50%), cólon, esôfago, estômago, intestino delgado, pâncreas, pulmão, útero e ovário. (28) (29) A doença está associada ainda a polipose gastrointestinal, que ocorre na maioria dos casos de PJS predominantemente no intestino delgado, e a lesões mucocutâneas pigmentadas. Também é frequente, em crianças, surgirem máculas pigmentadas nos lábios e região perioral, mucosa oral, mãos e pés. (28)

CDH1 (Câncer gástrico difuso hereditário): O câncer gástrico difuso hereditário resulta da mutação no gene supressor tumoral *cadherin-1* (CDH1), localizado no cromossoma 16q. É uma síndrome hereditária rara, associada a um risco elevado (aproximadamente 80% nas mulheres e 70% nos homens) de desenvolvimento de carcinoma gástrico difuso com células em anel de sinete, com idade média ao diagnóstico de 40 anos. (30) Esta mutação está também associada a risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma lobular da mama (aproximadamente 40 a 50%). (31)

3.3. A importância dos genes de moderada penetrância

As alterações em genes de moderada penetrância são responsáveis por cerca de 2% dos casos de câncer da mama hereditário. Este conjunto de genes inclui o *Cell Cycle Checkpoint Kinase 2* (CHEK2), o *Ataxia-Telangiectasia Mutated* (ATM), o *BRCA1 Interacting Protein C-terminal Helicase 1* (BRIP1) e o *Partner and Localizer of BRCA2* (PALB2), todos eles envolvidos em mecanismos de reparação do ADN. (10)

CHEK2: Este gene codifica uma proteína cinase do *checkpoint* celular implicada em mecanismos de reparação do ADN que envolvem os genes BRCA1 e p53. Certas mutações no gene CHEK2 estão associadas a riscos aumentados de desenvolvimento de neoplasias. A sua variante CHEK2*100, por exemplo, que anula a atividade da proteína cinase, tem uma frequência de 0,5 a 3% na população Europeia e confere a quem a possui um risco 2 vezes aumentado de desenvolvimento de câncer da mama, e ainda um risco aumentado de desenvolvimento de câncer da mama bilateral e câncer da mama no sexo masculino. (28)

Anemia de Fanconi (FA): A FA representa uma doença de transmissão autossômica recessiva, em que se verifica uma grande heterogeneidade genética. Caracteriza-se por atraso de desenvolvimento estatura-ponderal, presença de anomalias congénitas sobretudo ao nível dos membros, pancitopenia progressiva, falência da medula óssea e um risco de desenvolvimento de neoplasias 50 vezes superior ao da população geral (1 em 3 pessoas com FA desenvolverá um tumor sólido até aos 48 anos). Verifica-se igualmente uma incidência elevada de

neoplasias hematológicas, nomeadamente leucemia aguda mieloblástica. (32) Dos mais de dez genes causadores de FA, as alterações dos genes BRIP1 e PALB2 conferem um aumento moderado do risco de cancro da mama. Portadores heterozigóticos de mutações no gene BRIP1, têm um risco duas vezes maior que o da população geral de desenvolver cancro da mama, com riscos maiores para mulheres com menos de 50 anos. O risco equivalente para portadores heterozigóticos de mutações no gene PALB2 é de duas a seis vezes maior do que o da população geral, verificando-se um decréscimo do risco com o aumento da idade. (33)

Ataxia-Telangiectasia: As mutações no gene ATM, envolvido na manutenção da estabilidade genómica, são responsáveis pelo desenvolvimento da síndrome Ataxia-Telangiectasia. São várias as mutações ATM que conferem um risco moderado de desenvolvimento de cancro da mama, sendo a sua prevalência variável entre diferentes populações, áreas geográficas e etnias. (33) A Ataxia-Telangiectasia é uma patologia rara, de transmissão autossómicarecessiva que se manifesta com ataxia cerebelar, imunodeficiência, telangiectasias, radiosensibilidade e uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de neoplasias, especialmente leucemias e linfomas, mas também cancro da mama e do ovário. (34) (29)

3.4. A importância dos genes de baixa penetrância

O terceiro grupo de alterações genéticas que aumenta o risco de desenvolvimento de cancro da mama é constituído por genes de baixa penetrância. As variantes genéticas observadas neste grupo de genes são muito comuns na população geral, encontrando-se presentes em aproximadamente 5 a 50% dos indivíduos, no entanto, cada uma destas variantes contribui individualmente com um acréscimo do risco de desenvolvimento de carcinoma da mama muito ligeiro (Tabela 1). (12) (10)

Apesar de as alterações em genes de baixa penetrância não acarretarem individualmente um aumento considerável no risco de cancro da mama, a sua elevada prevalência na população é um fator importante na análise do risco de incidência de cancro da mama. De facto, a combinação de alterações presentes em diferentes genes de baixa penetrância poderá resultar num risco de cancro da mama consideravelmente superior ao que resultaria de mutações em cada um dos genes a nível individual. Este efeito é particularmente importante em pacientes portadores de mutações BRCA1 e BRCA2, uma vez que poderá gerar um efeito amplificador no risco de cancro causado pelas mutações nestes genes já por si de risco reconhecidamente elevado. (10) (12)

4. Sobre a questão do aconselhamento genético

O aconselhamento genético é um processo que inclui várias fases, e é a chave do processo de avaliação do risco de cancro da mama hereditário. Deve ser realizado por uma equipa multidisciplinar, incluindo clínicos com experiência na área da genética e da oncologia. Este aconselhamento deve ser disponibilizado a todas as pessoas em que se suspeite de uma predisposição aumentada para o desenvolvimento de cancro, e um dos seus principais objetivos é a identificação das famílias com cancro hereditário e/ou com eventual indicação para estudo genético. (35)

Tipicamente o aconselhamento genético inclui três fases: uma fase pré-teste, de avaliação do risco de cancro hereditário, com base na história pessoal e familiar, uma fase de teste, e uma fase pós-teste, estas duas últimas para os poucos indivíduos com indicação para realização de testes genéticos. (36) O aconselhamento genético deve incluir uma informação detalhada, mas compreensível, sobre o interesse e limitações dos testes genéticos, resultados possíveis dos mesmos e implicações respetivas em termos de risco individual de (novo) cancro. (37)

A discussão sobre as opções reprodutivas para os portadores de alterações genéticas deverá ser incluída neste processo. Como se compreende, esta informação deve ainda ser disponibilizada aos familiares do paciente que possam estar em risco de possuir a mutação detetada no caso índice. Por último, o conhecimento antecipado da existência de um risco elevado de cancro tem frequentemente um impacto psicológico significativo nos portadores de alterações nos genes atrás referidos, pelo que poderá ser necessário em alguns casos, um apoio psicológico diferenciado. (38) (39)

4.1. Avaliação de risco e consultas pré-teste

O processo de avaliação do risco de cancro da mama hereditário é realizado através da recolha e análise de uma história médica e familiar detalhadas, bem como da aplicação de modelos de estimativa de risco. Este processo inclui tanto o cálculo do risco pessoal absoluto, como da probabilidade de deteção de uma mutação deletéria que aumente o risco de cancro da mama.

Os elementos da história pessoal que devem ser recolhidos durante o processo de avaliação de risco encontram-se na Tabela 2. (36)

Tabela 2: Elementos da história médica pessoal relevante na avaliação do risco de cancro hereditário. (36)

História médica pessoal na avaliação do risco de cancro hereditário
<p>Idade;</p> <p>História reprodutiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade da menarca; - Idade ao nascimento do primeiro filho; - Uso de contraceção oral; - Tratamentos de fertilidade; - Terapêutica de substituição hormonal; - Idade da menopausa. <p>Exposição ambiental:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alcool; - Tabaco; - Dieta; - Ocupação; <p>História pessoal de tumores benignos ou malignos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idade ao diagnóstico; - Órgão atingido pelo tumor primário; - Histologia do tumor, estadio e grau; - Tratamento realizado (cirurgia, quimioterapia, radioterapia, terapêutica hormonal).

Uma história familiar de cancro da mama representa o maior fator de risco para o desenvolvimento de cancro da mama. Estima-se que, do total de mulheres com cancro da mama, 20% tenham uma história familiar positiva. Em famílias com quatro ou mais casos de cancro da mama de início precoce, os familiares em primeiro grau de um doente terão um risco significativamente aumentado de vir a ter cancro. (13) Por outro lado, se o indivíduo não tiver familiares femininos afetados por cancro da mama ou do ovário até idades tardias, a probabilidade de esse indivíduo ter uma predisposição genética aumentada é, em princípio, baixa.

Na avaliação do risco de cancro da mama hereditário é importante recolher uma história familiar de, pelo menos, três gerações, que deve englobar tanto a família materna como a família paterna, visto que a maioria das mutações e síndromes hereditárias em causa é herdada de um modo autossómico dominante e a transmissão ocorre tanto por via masculina como por via feminina. Constituem ainda dados essenciais a incluir na história o número de familiares afetados com cancro e o tipo de cancro. A idade em que cada membro da família afetado foi diagnosticado, o grau de parentesco dos indivíduos afetados em relação ao paciente, a raça/etnia de cada indivíduo, a idade e causa de morte, e a presença ou ausência de cirurgias realizadas são, também, dados a recolher. Na história deve constar ainda informação dos membros da família não afetados, visto que as suas histórias também fornecem dados acerca da magnitude do risco genético. (40) (41) (42)

Certos dados da história familiar devem fazer suspeitar de uma predisposição genética para o desenvolvimento de cancro e indicar a necessidade de aconselhamento genético, tais como o desenvolvimento de muitos tumores primários no mesmo indivíduo, múltiplos cancros na mesma família nos mesmos órgãos ou em órgãos relacionados, idade jovem de apresentação, bem como um padrão de transmissão autossómico dominante. (11) Por outro lado, há ainda dados que, se presentes na história familiar, devem fazer pensar em HBOC e, por isso, na possibilidade de uma mutação num dos genes BRCA ou noutra dos genes descritos nas secções anteriores, que condicionam HBOC (Tabela 3).

Tabela 3: Fatores da história familiar, sugestivos de cancro da mama hereditário. (24)

Fatores clínicos sugestivos de Cancro da mama Hereditário
<p>No doente:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnóstico de cancro da mama antes dos 50 anos; - Cancro da mama bilateral; - Ocorrência síncrona ou metácrona de cancro da mama e do ovário; - Ocorrência síncrona ou metácrona de outros tipos de cancro relacionados com mutações nos genes BRCA (próstata, pâncreas, vesícula/ducto biliar, melanoma); - Cancro da mama e do ovário e etnia judaica Ashkenazi; - Cancro da mama em indivíduo do sexo masculino. <p>Na família:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Família com múltiplos casos de cancro da mama de início precoce (abaixo dos 50 anos) ou de cancro do ovário em qualquer idade; - Padrão de transmissão autossómico-dominante.

É importante realçar que a história familiar de um indivíduo não é estática, devendo ser atualizada regularmente à medida que surjam dados novos, como outras ocorrências de cancro na família, mudanças no estado de saúde pessoal (ex.: biópsias mamárias, mudança de peso, início de terapêutica hormonal de substituição), ou qualquer outra informação relevante que tenha sido obtida entretanto. (7)

Existem por vezes dificuldades na avaliação da história familiar, tais como as que decorrem, por exemplo, do tamanho pequeno de algumas famílias, presença de elementos cujos antecedentes são desconhecidos, adoções, morte prematura e acidental de parentes, cirurgias de redução de risco realizadas, etc. Estas limitações devem ser tidas em conta durante o aconselhamento genético e avaliação do risco. (37)

Para facilitar a identificação e referenciação dos casos em que é mais provável haver benefício na realização de testes genéticos, existem hoje orientações de consenso que definem os requisitos mínimos da história familiar que deverão estar presentes para ser considerada a realização de testes genéticos. As mais conhecidas são as normas produzidas pela *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), as do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e as do *U.S.Preventive Services Task Force* (USPSTF) (Tabela 4).

Tabela 4: Guidelines ASCO, NCCN, USPSTF para a avaliação do risco de câncer da mama hereditário. (43) (8) (44)

ASCO (43)	<ul style="list-style-type: none"> - História familiar sugestiva de uma predisposição hereditária para câncer; - Resultados dos testes genéticos passíveis de orientação clara; - Resultados dos testes com influência para a orientação e seguimento médico do doente ou dos seus familiares;
NCCN (8)	<ul style="list-style-type: none"> - Indivíduo de uma família com mutação deletéria BRCA1 ou BRCA2 conhecida; - Indivíduo com história pessoal de câncer da mama e um ou mais dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> • Idade de diagnóstico ≤ 45 anos; • Dois tumores primários da mama tendo sido o primeiro diagnosticado ≤ 50 anos; • Diagnosticado com ≤ 50 anos e com ≥ 1 familiar próximo (parente de primeiro, segundo ou terceiro grau do mesmo lado da família) com câncer da mama; • Diagnosticado ≤ 60 anos com câncer da mama “triplo negativo”; • Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 1 familiar próximo diagnosticado com câncer da mama ou do ovário com ≤ 50 anos; • Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 2 familiares próximos diagnosticados com câncer da mama em qualquer idade; • Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 1 familiar próximo diagnosticado com câncer do ovário; • Diagnosticado em qualquer idade com ≥ 2 familiares próximos diagnosticados com câncer do pâncreas ou câncer da próstata agressivo (Gleason ≥ 7) em qualquer idade; • Familiar próximo do sexo masculino com câncer da mama; • Indivíduo pertencente a uma etnia com alta frequência de mutações de risco para câncer da mama, mesmo na ausência de história familiar; - História pessoal de câncer do ovário; - História pessoal de câncer da mama em homem; - História Pessoal de câncer do pâncreas ou de câncer agressivo da próstata (Gleason ≥ 7) em qualquer idade com ≥ 2 familiares próximos diagnosticados com câncer da mama, do ovário ou pancreático ou agressivo da próstata (Gleason ≥ 7) em qualquer idade; - Presença apenas de história familiar quando: <ol style="list-style-type: none"> (i) Familiares de primeiro ou de segundo grau reúnem algum dos critérios supracitados; (ii) Familiares de terceiro grau com câncer da mama ou do ovário com ≥ 2 familiares próximos diagnosticados com câncer da mama (pelo menos um diagnosticado ≤ 50 anos) ou do ovário; (iii) Deve ser sempre feito um julgamento clínico para determinar se o paciente em causa tem razoável probabilidade de ser portador de uma das mutações, considerando a sua idade, idade dos familiares femininos não afetados que ligam o paciente índice aos seus familiares afetados; (iv) A realização de testes em indivíduos não afetados só deve ser realizada quando um membro afetado não está disponível para ser testado.
USPSTF (44)	<ul style="list-style-type: none"> - História de dois familiares de primeiro grau com câncer da mama, tendo sido pelo menos um deles diagnosticado com ou antes dos 50 anos de idade; - Três ou mais familiares de primeiro ou de segundo grau com câncer da mama, independentemente da idade de diagnóstico; - Existência em familiares de primeiro ou de segundo grau de uma combinação de câncer da mama ou do ovário; - Familiar de primeiro grau com câncer da mama bilateral; - Dois ou mais familiares de primeiro ou segundo grau com câncer do ovário, independentemente da idade de diagnóstico; - Um familiar de primeiro ou segundo grau com câncer da mama e do ovário em qualquer idade; - História familiar de câncer da mama masculino; - Mulher com antepassados de etnia judaica Ashkenazi com algum familiar de primeiro grau com câncer da mama ou do ovário.

Apesar de os critérios não serem completamente coincidentes, as recomendações têm em comum o facto de serem baseadas no reconhecimento de características clínicas mais frequentes no cancro da mama hereditário que no esporádico.

4.1.1 Modelos matemáticos de avaliação do risco de cancro da mama hereditário

Existem atualmente vários modelos para a avaliação do risco de cancro da mama hereditário, que podem ser aplicados como complemento da análise da história familiar, e da aplicação das *guidelines*. A escolha por um dos diferentes modelos disponíveis depende da história pessoal e familiar do indivíduo, bem como da informação disponível sobre a família. (45)

Existem dois tipos de modelos que diferem entre si no tipo de risco que calculam: os modelos empíricos e os modelos probabilísticos. Os primeiros, cujos principais exemplos são o modelo de Gail e o modelo de Claus, dão informações acerca do risco absoluto de uma mulher desenvolver cancro ao longo da vida. Os modelos probabilísticos, de desenvolvimento mais recente, incorporam métodos bayesianos de análise da história pessoal e familiar, fornecendo informação acerca da probabilidade de um indivíduo ser portador de uma mutação num gene de suscetibilidade para o desenvolvimento de cancro. Estes modelos incluem o Couch, o Myriad II, o BRCAPRO, o modelo Breast and Ovarian Analysis of Disease Incidence and Carrier Estimation Algorithm (BOADICEA) e o sistema de Manchester. (37) É importante que o clínico saiba quais as vantagens e desvantagens de cada um dos modelos, para conseguir escolher melhor o mais apropriado a cada situação.

Modelos Empíricos

Modelo de Gail: calcula o risco de desenvolvimento de cancro da mama, incorporando tanto variáveis da história pessoal como da história familiar que aumentam o risco de cancro da mama. Este modelo tem em conta cinco variáveis: uma relativa à história familiar, que valoriza o número de familiares de primeiro grau com cancro da mama, e as restantes quatro (idade atual, idade da menarca, idade ao nascimento do primeiro filho e o número de biópsias da mama previamente realizadas), as variáveis da história pessoal. (29) Apesar de frequentemente utilizado, o modelo de Gail apresenta algumas limitações importantes, como a que decorre do facto de considerar apenas parentes de primeiro grau (subestimando desta forma o risco nos casos em que haja parentes de segundo grau afetados), de não incluir a idade em que os familiares com cancro da mama ou do ovário foram diagnosticados, e ainda de não dar importância à bilateralidade ou à presença de carcinoma lobular *in situ* para o risco de desenvolvimento de cancro da mama. (46)

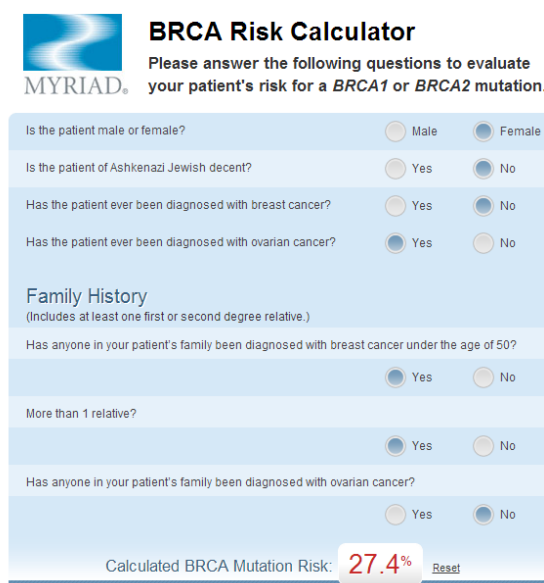
Modelo de Claus: projeta o risco de desenvolvimento de cancro da mama baseando-se exclusivamente na história familiar. Este modelo incorpora dados de duas gerações (tanto da

família materna como paterna), dando importância à idade em que foi diagnosticado o cancro da mama em todos os familiares afetados. A limitação mais importante deste modelo é a de, ao contrário do modelo de Gail, não ter em conta os fatores de risco gerais, não podendo por isso ser utilizado numa mulher sem história familiar de cancro da mama. (47)

Modelos Probabilísticos

Modelo de Couch: estima a probabilidade de encontrar uma mutação BRCA1, tendo por base a idade média de diagnóstico de cancro da mama na família, história familiar de cancro do ovário, ou a eventual ocorrência simultânea destes dois tipos de cancro no mesmo familiar. O método tem ainda em consideração o grupo étnico ao qual a família pertence, distinguindo os judeus Ashkenazi da restante população. O modelo de Couch apresenta como principais limitações o facto de requerer em média um mínimo de quatro familiares afetados (o que pode ser uma limitação importante em casos de famílias pequenas ou com poucos casos da doença), o facto de não ser aplicável a famílias com historial exclusivo de cancro do ovário, de não proporcionar estimativas de risco para BRCA2 e também de não ter em consideração, tanto os casos de cancro bilateral como de cancro da mama no sexo masculino. (48)

Modelo Myriad II: ao contrário do modelo de Couch, o modelo Myriad II estima a probabilidade de existência tanto de mutações BRCA1 como BRCA2. Este modelo tem em conta o diagnóstico de cancro da mama ou do ovário, a idade em que este foi diagnosticado (diferenciando os casos diagnosticados antes ou depois dos 50 anos), a presença de algum familiar com cancro da mama bilateral e a eventual etnia judaica Ashkenazi. Embora se reconheça a grande facilidade de utilização do modelo Myriad II, é de sublinhar o facto de sobrestimar as probabilidades de existência de mutações BRCA1 ou BRCA2 em mulheres com apenas um familiar afetado, e o de subestimar a mesma probabilidade nos casos de cancro da mama de início muito precoce. (11)



BRCA Risk Calculator
Please answer the following questions to evaluate your patient's risk for a BRCA1 or BRCA2 mutation.

Is the patient male or female? ☐ Male ☒ Female

Is the patient of Ashkenazi Jewish descent? ☐ Yes ☒ No

Has the patient ever been diagnosed with breast cancer? ☐ Yes ☒ No

Has the patient ever been diagnosed with ovarian cancer? ☒ Yes ☐ No

Family History
(Includes at least one first or second degree relative.)

Has anyone in your patient's family been diagnosed with breast cancer under the age of 50? ☒ Yes ☐ No

More than 1 relative? ☒ Yes ☐ No

Has anyone in your patient's family been diagnosed with ovarian cancer? ☐ Yes ☒ No

Calculated BRCA Mutation Risk: **27.4%** [Reset](#)

Figura 3: Modelo Myriad para avaliação do risco.

Modelo BRCAPRO: O modelo BRCAPRO recorre a um *software* que utiliza métodos estatísticos para estimar a probabilidade de uma mulher ser portadora de uma mutação BRCA1 ou BRCA2, tendo por base a história familiar de cancro da mama e do ovário em familiares de primeiro ou de segundo grau (ou ainda de grau anterior a este, no caso da mutação BRCA já ter sido identificada). Este modelo inclui informação detalhada de todos os familiares avaliados, independentemente de terem ou não sido afetados por cancro, nomeadamente idade ao diagnóstico ou idade atual (no caso de familiares não afetados), presença de cancro bilateral quando aplicável, presença de cancro da mama em homens, etnia judaica Ashkenazi, ou ainda presença em qualquer um dos membros da família de dois tumores primários. Inclui ainda informação sobre características histopatológicas, nomeadamente presença ou ausência de recetores hormonais e HER2. As suas principais limitações são o facto de assumir que os genes BRCA1 e 2 são os únicos que aumentam a predisposição de cancro da mama, o de não ter em conta a existência de mutações espontâneas nos dois genes BRCA, de não incluir informação para além da segunda geração (salvo se a mutação já tiver sido identificada), e por último, o de não ter em conta os fatores ambientais/hormonais para o cálculo do risco. O desempenho deste método é ligeiramente superior na população não Ashkenazi. (49) (50) (51)

Modelo BOADICEA: Este modelo calcula não só a probabilidade de existir uma mutação BRCA1 ou BRCA2, como também o risco de desenvolvimento de cancro da mama, tendo em consideração a existência de fatores de risco poligénicos, isto é, a existência de um grande número de genes diferentes cujas variantes contribuem individualmente pouco para o risco de cancro. Tem em conta informação acerca de todos os familiares afetados e não afetados e considera familiares para além da segunda geração. Também é tida em conta neste modelo, informação sobre outros tipos de cancros relacionados com mutações BRCA1 e 2, tais como o cancro da próstata e do pâncreas. O seu desempenho em famílias de etnia Judaica Ashkenazi é melhor do que o dos outros modelos. Como principais limitações apresenta o facto de ser de utilização exclusivamente *online*, e de não ter em conta o cancro da mama em homens, dois tumores primários, ou casos de cancro da mama bilateral. (5) (52)

BOADICEA

Computed results

Computed results are as follows...

Genetic status	Mutation carrier probabilities (Percent)
BRCA1	2.0
BRCA2	3.2
No mutation	94.8

Model parameters	
Family member	Alison (1)
Mutation frequencies	UK, BRCA1: 6.394d-4, BRCA2: 0.00102
Mutation search sensitivities	Default, BRCA1: 0.7, BRCA2: 0.8
Cancer incidence rates	UK

Age	Breast cancer risks (Percent)	Ovarian cancer risks (Percent)
45	0.4	0.0
46	0.9	0.1
47	1.4	0.1
48	1.9	0.1
49	2.5	0.2
50	3.0	0.2
54	5.4	0.4
55	6.0	0.5
60	9.0	0.9
65	12.2	1.3
70	15.3	1.7
75	17.9	2.1
80	20.1	2.5

If the target has already developed breast cancer (BC), BC risks represent the risk of contralateral BC.

Logout

Reset

Go Back

Graph Breast Cancer Risks

Graph Ovarian Cancer Risks

Reformat

Generate Report

Figura 4: Modelo BOADICEA de avaliação do risco.

Sistema de Manchester: determina a probabilidade tanto para mutações BRCA1 como BRCA2, baseada na idade em que o paciente desenvolveu cancro da mama, do ovário, do pâncreas ou da próstata (apesar de funcionar significativamente melhor para mutações BRCA2). Este sistema tem ainda em conta a idade ao diagnóstico da patologia em todos os membros da família afetados, incluindo desenvolvimento de cancro da mama em homens. As suas principais limitações são o facto de não funcionar tão bem para o gene BRCA1 como funciona para o gene BRCA2 e o de só incluir membros da família afetados (podendo resultar num supra referenciamento para testes genéticos). (45)

Os diferentes modelos de avaliação de risco podem resultar em estimativas distintas para o mesmo indivíduo, dado que incorporam diferentes combinações de variáveis. A escolha do modelo mais adequado para cada caso depende de um conhecimento aprofundado das características de cada um, para que no momento da sua aplicação seja possível optar (de entre os modelos que se encontram disponíveis à equipa avaliadora) por aquele que mais se adequa às características pessoais e familiares do indivíduo. É importante realçar que estes modelos servem apenas para ajudar os clínicos na avaliação do risco, não devendo nunca ser utilizados isoladamente, sem a recolha de uma história familiar e médica pessoal detalhada.

A ASCO e outras organizações sugerem que devem ser realizados testes genéticos quando exista uma probabilidade de deteção de uma mutação num gene de suscetibilidade igual ou superior a 10%, calculada a partir um modelo estatístico, e quando a presença desta mutação possa ter impacto nas decisões a tomar em relação a cada doente. (53) (25) O mesmo limiar de 10% de probabilidade é adotado em Portugal para a realização de testes genéticos. (54)

4.1.2. Consultas pré-teste

O aconselhamento pré-teste tem por objectivo fornecer ao/à consulente toda a informação sobre os riscos, benefícios e limitações dos testes genéticos, bem como sobre as alternativas existentes aos mesmos. De igual forma, deverão ser discutidos os resultados possíveis e implicações respetivas. O/a consulente deverá ter tempo para refletir acerca daquilo que lhe foi transmitido, da sua capacidade de lidar com as informações que o teste genético lhe possa trazer, bem como do impacto que a informação terá no seu seguimento médico e, mesmo, na sua vida pessoal, antes de lhe ser proposta a tomada de decisão acerca da sua intenção, ou não, em realizar testes. (5)

As decisões acerca da realização ou não de testes genéticos são pessoais e envolvem muitas questões emocionais, legais e éticas. Para a realização de testes genéticos deve ser obtido previamente o consentimento informado do/a consulente. Nesta medida, e de acordo com o artigo 9º da Lei nº. 12/2005, de 26 de Janeiro, "... os testes de suscetibilidades genéticas em pessoas saudáveis só podem ser executados com autorização do próprio, a pedido de um médico com a especialidade de genética e na sequência da realização da consulta de

aconselhamento genético, após consentimento informado, expresso por escrito.”. (55) Durante o processo de consentimento informado, deve explicitar-se qual o propósito do teste, quem na família deve ser testado, quais os genes específicos que vão ser testados, a sensibilidade e especificidade e custos do teste. (43) (56) Toda esta informação deve ser fornecida de uma forma clara e de fácil compreensão para o/a consulente.

É importante ter em conta que, e de acordo com a mesma lei, no seu Artigo 17º, “só podem ser pedidos testes genéticos a menores desde que sejam efetuados em seu benefício (...), com o consentimento informado dos seus pais ou tutores, mas procurando-se sempre o seu próprio consentimento.”. (55) Na maioria das síndromes de cancro hereditário, os testes genéticos devem ser iniciados idealmente pelo membro da família afetado e só depois, e quando necessário, nos outros indivíduos da família. (31) (22) Com efeito, dado que nas situações de cancro hereditário quase certo (a julgar pela incidência e distribuição de cancro na família), nem sempre é possível identificar a alteração genética responsável pelo risco familiar, só poderá valorizar-se um resultado negativo no indivíduo saudável se o caso índice (doente) nessa família tiver uma alteração patogénica.

Há várias razões pelas quais os candidatos a testes genéticos podem recusar a realização dos mesmos, que incluem a incerteza associada a um resultado positivo, angústia psicológica, medo de discriminação genética, entre outras. Quando os doentes recusam a realização de testes genéticos, deverá ser-lhes fornecida informação numérica acerca do seu risco de desenvolvimento de cancro, e oferecidas posteriormente recomendações de seguimento e opções baseadas nesse risco pessoal calculado. (36) Quem não demonstrar evidência de uma suscetibilidade hereditária aumentada para o desenvolvimento de cancro hereditário, pode mesmo assim necessitar das consultas de aconselhamento genético. Esta necessidade poderá dever-se ao facto de por vezes os doentes de baixo risco apresentarem níveis elevados de ansiedade relacionada com (mas nem sempre proporcional ao) risco de virem a desenvolver cancro, e do aconselhamento genético (ou, se necessário, apoio psicológico diferenciado) os poder ajudar a compreender a magnitude exata desse risco. (40)

4.2. Resultados dos testes genéticos

4.2.1. Resultado negativo

Um resultado negativo significa sempre que não foi detetada nenhuma mutação deletéria no/nos genes estudados. No entanto não significa necessariamente que o indivíduo em causa não possua uma mutação patogénica noutro gene, que aumente o seu risco de cancro.

Há dois tipos de resultados negativos: o resultado negativo não-informativo e o resultado negativo verdadeiro.

Um resultado negativo não-informativo ocorre por exemplo quando é testado um indivíduo saudável de uma família de risco na qual não foi identificada qualquer mutação que aumente comprovadamente o risco de cancro da mama. O significado deste resultado deve ser interpretado com cuidado e explicado ao indivíduo testado, uma vez que este e a sua família podem, ainda assim, ter no seu genoma uma outra mutação não testada/desconhecida que confira um aumento do risco da patologia. Nestas situações, não é dispensável a adoção de um programa de rastreio de cancro e, mesmo, eventualmente, a adoção de medidas de redução de risco. (57) (58)

Um resultado negativo verdadeiro ocorre quando o indivíduo é testado para uma mutação patogénica que se sabe estar presente num membro próximo da sua família e o resultado do teste é negativo para essa mutação. Neste último caso, o indivíduo não é classificado como tendo um risco aumentado de desenvolvimento de cancro, sendo o seu risco semelhante ao da população geral do mesmo sexo e grupo etário e, por isso, não necessita de medidas de rastreio adicionais para além das recomendadas para a população geral. (22) (23)

4.2.2. Resultado positivo

Um resultado positivo indica que foi detetada uma mutação deletéria num gene que confere um risco mais elevado de desenvolvimento de cancro da mama, independentemente de ter sido identificada ou não uma mutação na família. (42) (59) O risco de cancro, varia consoante o gene alterado, e varia também consoante a família na qual é detetada a alteração genética, devido a outros fatores ambientais e de estilos de vida ou epidemiológicos que possam estar presentes e aumentar ou diminuir esse risco, fazendo variar, por isso, a penetrância do gene. (60)

Num indivíduo doente um resultado positivo implica um risco aumentado de cancro na mama contralateral, cancro do ovário e/ou outra neoplasia associada a alterações do gene em causa. No indivíduo saudável, a identificação de uma mutação patogénica, alertará para um risco significativamente aumentado, relativamente ao da população geral, de ocorrência de cancro da mama e/ou noutros órgãos-alvo.

Assim, a deteção de uma mutação patogénica ajudará a estabelecer um plano de rastreio e/ou prevenção para os cancros mais frequentemente associados a alterações do gene estudado. Para além disso, e sempre no âmbito de uma consulta de aconselhamento genético, os portadores de alterações patogénicas de genes associados a cancro hereditário deverão ser informados do risco de transmissão da alteração em causa aos descendentes, bem como das opções reprodutivas disponíveis, tais como o diagnóstico genético pré-implantação com seleção de embriões não afetados. (61)

Apesar de o aconselhamento genético dever ser não diretivo, estimulando decisões livres e informadas por parte dos consulentes, os portadores de mutações patogénicas deverão ser ativamente encorajados a comunicar o resultado aos seus familiares mais próximos (familiares de primeiro grau), dada a obrigação ética de os alertar para a eventualidade de um risco elevado de cancro e da possibilidade de o evitar ou detetar precocemente. (60) (62)

4.2.3. Variante de significado indeterminado

Para além dos dois resultados supracitados, um teste genético pode ainda revelar uma variante de significado indeterminado. Neste caso é detetada uma mutação num gene, desconhecendo-se, contudo, se esta representa uma variante do normal, ou se altera significativamente a função do gene, representando, neste caso, uma mutação patogénica que aumenta o risco de cancro. Nos casos em que se deteta uma variante de significado indeterminado, estará indicada a pesquisa dessa alteração nos outros familiares com cancro, no sentido de verificar se a mesma segrega ou não com a doença. No caso de a variante em causa segregar com a doença, tal deporá a favor (mas não provará) da sua patogenicidade. Caso tal não se verifique, a variante não estará provavelmente associada ao risco de cancro na família. Em ambas as circunstâncias não estará indicado o estudo dos familiares. Em Portugal, um quinto das mutações BRCA são de significado indeterminado. (42) (57) (54)

4.3. Aconselhamento pós-teste

Todos os clínicos que propõem testes genéticos devem saber comunicar os seus resultados e as opções de seguimento disponíveis para os doentes e suas famílias. (53)

Durante o aconselhamento pós-teste são expostos, explicados e interpretados ao indivíduo, caso a caso, os resultados dos testes genéticos de uma forma cuidadosa e sequenciada, sempre considerando e abordando as preocupações do/a consulente. Depois da divulgação do resultado, é importante assegurar-se de que o doente percebeu a informação, e avaliar a forma como reagiu ao resultado, disponibilizando o apoio psicológico que se entenda adequado. Se necessário, deverá ser considerada a marcação de nova consulta, no sentido de proporcionar ao(à) consulente uma nova oportunidade para discutir eventuais dúvidas que possam ter surgido após o choque da comunicação inicial do resultado positivo. (37) (63)

4.4. Apoio psicológico

O apoio psicológico é muito importante em todo o processo de aconselhamento genético e deve ser dado a todos os indivíduos, tanto na fase pré-teste como na fase pós-teste, visto que a avaliação do risco de cancro pode suscitar um grande número de problemas desta índole. (64) (65) É necessário perceber qual é o estado psicológico do doente para prever como este

irá lidar com a informação genética. As preocupações, medos e anseios dos doentes e familiares, nomeadamente medo de câncer, a sensação de culpa de ter transmitido uma mutação à descendência ou a sensação de culpa por ter “escapado” (*survivors guilt*) ou de ser o irmão não afetado, o medo de discriminação social, e/ou o medo dos tratamentos, deverão ser abordados abertamente. (11)

5. Gestão do risco

Existem hoje em dia várias opções de redução de risco de cancro para os portadores de alto risco de mutações BRCA, que incluem a vigilância clínica e imagiológica, a cirurgia redutora de risco e a quimioprevenção. Existem ainda numerosas *guidelines* publicadas neste sentido, que contemplam todas essas opções. O clínico deve explicar cada uma das opções ao indivíduo, para que este consiga decidir a estratégia de redução do risco que pretende seguir. (66)

5.1. Vigilância

Os portadores de mutações patogénicas BRCA apresentam um alto risco de desenvolvimento de cancro da mama, e este surge em média numa idade mais precoce do que a verificada nos cancros esporádicos. (66) Nestes indivíduos, as estratégias de vigilância devem por isso começar mais cedo do que o normalmente padronizado. A NCCN, por exemplo, aconselha que os portadores de mutações BRCA realizem autoexame mamário uma vez por mês a começar aos 18 anos, palpação mamária clínica duas a quatro vezes por ano, mamografia anual e uma ressonância magnética (RM) a partir dos 25 anos. (8) Por outro lado, a *American Cancer Society* apoia a realização de RM a todas as mulheres que apresentem (pela avaliação da sua história familiar), um risco de desenvolvimento de cancro da mama durante a vida igual ou superior a 20%, sendo a idade recomendada para início da vigilância a de 10 anos antes da idade que o seu familiar diagnosticado mais precocemente tinha na altura do diagnóstico. Neste caso, está preconizada a realização de mamografia e RM de 6 em 6 meses, para reduzir o intervalo de deteção. (67) (68)

Em Portugal, e de acordo com a VI Reunião de Consenso Nacional do Cancro da Mama, é aconselhada a realização de exame clínico semestral e exames imagiológicos anuais (Ressonância Magnética e Mamografia), 5 a 10 anos antes da idade de diagnóstico do cancro da mama com aparecimento mais precoce na família, sendo mandatório a partir dos 25 anos. Deve ainda realizar-se biópsia sempre que forem detetadas lesões em RM que justifiquem o procedimento. A mesma reunião define que a ecografia mamária deve ser considerada como uma técnica complementar das anteriores. (54)

A sensibilidade de deteção de cancro da mama nas mulheres de alto risco é maior com a RM (de 77 a 94%) do que com a mamografia (de 36 a 59%), estando por isso a RM relacionada com uma maior e mais precoce taxa de deteção. Este facto é devido à maior densidade mamária apresentada pelas mulheres mais jovens nas quais se faz o diagnóstico desta patologia. A sensibilidade da RM e da mamografia, quando utilizadas em conjunto, é, por sua vez, de 94%, detetando essa combinação a maioria dos tumores neste grupo de indivíduos de alto risco.

(69) (70) (71) O recurso combinado a ambos os métodos é, pois, recomendado nestes indivíduos, porque a mamografia identifica alguns cancros não detetados por RM, particularmente o carcinoma ductal *in situ* com microcalcificações. (72) A especificidade, pelo contrário, é maior na mamografia (de 93 a 99,8%) do que na RM (de 81 a 95,4%), o que faz aumentar o número de biopsias da mama benignas com a RM, taxa que vai diminuindo à medida que vão aumentando o número de exames. (69) (70) Como alternativa a estes dois exames, há ainda a ecografia mamária, a qual, apesar de ter uma sensibilidade inferior às outras duas (65%), identifica por vezes cancros não detetados por RM ou mamografia. (71)

5.2. Cirurgia redutora de risco

As opções cirúrgicas disponíveis atualmente para redução do risco de cancro da mama hereditário incluem a mastectomia bilateral e a salpingo-ooforectomia bilateral.

Para mulheres com um risco elevado de cancro da mama hereditário ou com uma mutação BRCA1/2 provada, o método mais eficaz de prevenção é a mastectomia bilateral, a qual resulta numa redução do risco de cancro da mama de mais de 90%, associada ainda a uma redução da mortalidade. (73) (74) A mastectomia, contudo, não remove 100% do tecido mamário. Com efeito, em média 3 a 5% do referido tecido não é removido no procedimento, o que faz com que permaneça um risco residual de cancro da mama. (5) Este método, apesar de estar associado a uma redução substancial do risco de cancro da mama e dos níveis de ansiedade das mulheres que optam por esta solução, levanta por outro lado questões psicológicas importantes, como o facto de poder afetar a imagem da doente, com implicações na sua sexualidade (por sensação de perda de feminilidade). (75) (72)

Uma outra medida de prevenção primária é a salpingo-ooforectomia bilateral. Esta medida, para além de reduzir em 80% a incidência de carcinoma primário do ovário em portadores de mutações BRCA, reduz ainda em 50% a incidência de cancro da mama em portadoras pré-menopausa. (76) Esta cirurgia tem no entanto impacto diferente caso se trate de uma mutação BRCA1 ou BRCA2, sendo mais eficaz na redução do risco de cancro da mama em portadoras de mutações BRCA2 (64 a 72% de eficácia) do que em portadoras de mutações BRCA1 (37 a 39%), devido à maior proporção de tumores positivos para ER nas portadoras de mutações patogénicas do gene BRCA2. (77) (31)

A salpingo-ooforectomia profilática é recomendada pela NCCN apenas a mulheres com mutações BRCA que não pretendam engravidar, e após os 35-40 anos de idade. (8) Esta cirurgia desencadeará, compreensivelmente, uma menopausa prematura, com todos os sintomas e sinais associados, tais como aceleração da osteoporose e risco cardiovascular. (78) Para evitar estes efeitos, poderá ser considerada a administração de terapêutica hormonal de substituição (THS). De facto, embora fosse lógico o receio de que a THS pudesse reduzir os efeitos benéficos da castração cirúrgica ao nível da incidência de cancro da mama, se não

mesmo aumentando a sua incidência, há evidências de que a THS não interfere com os efeitos da salpingo-ooforectomia profilática na redução do risco de cancro. (31) (79)

5.3. Quimioprevenção

A prevenção farmacológica do cancro da mama hereditário pode ser realizada com a utilização de diferentes substâncias. As mais utilizadas são os moduladores seletivos dos recetores de estrogénio (tamoxifeno ou raloxifeno) para a prevenção do cancro da mama, e dos contraceptivos orais, para a prevenção de cancro do ovário.

O tamoxifeno é um modulador seletivo dos ER, rotineiramente utilizado no tratamento e redução do risco de cancro da mama. Esta substância, contudo, é eficaz apenas no caso de tumores positivos para ER, o que explica a sua maior eficácia no caso de portadoras de mutações no gene BRCA2 (normalmente associadas a tumores positivos para ER). No caso de portadoras de mutações no gene BRCA1, por outro lado, o uso de tamoxifeno tem menor benefício, devido a uma maior proporção de tumores negativos para ER nestas doentes. (59) (36) Pelo contrário o seu uso no tratamento inicial do cancro da mama é igualmente eficaz tanto para portadores de mutações no gene BRCA1 como no gene BRCA2, na redução do risco de desenvolvimento de cancro da mama contra lateral, estando associado em ambos os casos a uma redução desse risco, de aproximadamente 50%. (59) (39) (80)

O tamoxifeno está no entanto por vezes associado a efeitos secundários significativos, principalmente em mulheres com mais de 50 anos, tais como a possibilidade de surgimento de cancro do endométrio e de complicações tromboembólicas (trombose venosa e ataques isquémicos transitórios). Apesar disso, o seu uso como medida preventiva para o cancro da mama e poderá ser considerado em mulheres com risco aumentado desta patologia. (81)

Um outro modulador seletivo dos recetores de estrogénio, o raloxifeno, mostrou ser tão eficaz como o tamoxifeno na redução do risco de cancro da mama, estando inclusivamente associado a um risco menor de cancro do endométrio e eventos trombóticos. No entanto, o seu uso nas mulheres pré-menopausa não está aconselhado, devido ao aumento de quistos no ovário que acarreta. Por outro lado, o seu efeito nos portadores de mutações BRCA não está também bem estudado. (5) No estudo duplamente cego *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation* (MORE), que avaliou 7705 mulheres pós-menopausa, com raloxifeno ou placebo, o raloxifeno demonstrou diminuir a incidência de cancro da mama invasivo positivo para ER em cerca de 75% num período de quatro anos, tendo por isso sido aprovado para redução de risco de cancro da mama invasivo em mulheres pós-menopausa. (82)

O uso de contraceptivos orais nas mulheres portadoras de mutações BRCA1 e BRCA2 reduz a incidência de cancro do ovário entre 33 e 38%, com a máxima proteção observada após 5 anos de toma. (59) Por outro lado, o impacto desta medida no risco de cancro da mama não é tão

claro, com alguns estudos a relacionar o uso de contraceptivos orais com um aumento do risco de surgimento de câncer da mama de início precoce, e outros estudos por sua vez, a não encontrarem qualquer associação causal entre os dois. Apesar de tudo, o uso das formulações atuais de contraceptivos orais combinados (que contém habitualmente baixas doses hormonais) em portadores de mutações nos genes BRCA, é atualmente uma opção aceita, devido à falta de evidência que esta medida aumente o risco de câncer da mama de início precoce, e seu conhecido benefício na redução do risco de câncer do ovário. (73) (24) (83)

6. Tratamento

Os cancros da mama que surgem no contexto de uma mutação BRCA1/2 apresentam características diferentes e maior risco de recorrência, de doença contra lateral e de surgimento de outros tipos de cancro, que os cancros ditos esporádicos. (23) Adicionalmente, sabe-se hoje que o surgimento de cancro da mama contralateral depende da idade do primeiro diagnóstico, com riscos mais elevados nas mulheres diagnosticadas em idades mais jovens e em portadoras de mutação BRCA1. (84) É necessário ter em conta estas características, pois afetam as decisões cirúrgicas, opções de radioterapia e a escolha de agentes sistémicos a ter nestes doentes.

6.1. Local

O tratamento das mulheres com cancro da mama hereditário difere pouco do tratamento dos cancros da mama esporádicos. No entanto, devido ao maior risco de desenvolvimento de cancro da mama contra lateral e de desenvolvimento de cancro do ovário, estas mulheres optam muitas vezes pela realização de ooforectomia ou mastectomia bilateral profilática ou de redução do risco como parte do seu tratamento inicial. (85) Num estudo realizado por Herrinton et al. em mulheres portadoras de mutações BRCA diagnosticadas com cancro da mama invasivo, a realização de mastectomia bilateral profilática demonstrou uma diminuição da taxa de incidência de cancro da mama contra lateral, resultando também numa diminuição da mortalidade relacionada com cancro da mama. (86) Por outro lado, quanto à realização de ooforectomia bilateral profilática para os doentes diagnosticados com cancro da mama hereditário, os estudos não foram tão conclusivos, não se provando haver nenhuma redução do risco de recorrência da patologia. No entanto, este procedimento poderá estar associado a uma redução da mortalidade, pelo que a sua realização deve ser ponderada caso a caso. (31)

6.2. Sistémico

Nos últimos anos têm-se assistido ao desenvolvimento de novas terapias, tais como os inibidores da ADP-ribose polimerase (inibidores da PARP), que têm como alvo os mecanismos de sinalização celular. Estes agentes atuam apenas nas células que perderam o mecanismo de recombinação homóloga associada ao gene BRCA, não causando qualquer alteração às células normais, e estando por isso associados a muito menor toxicidade sistémica. (72)

7. Conclusão e Perspetivas

A descoberta dos fatores genéticos que contribuem para o desenvolvimento de cancro da mama é relativamente recente, tendo os genes BRCA1 e 2 sido sequenciados apenas no início da década de 90, e só mais tarde as suas mutações relacionadas com o surgimento de cancro da mama. Desde então grandes progressos têm sido feitos até aos dias de hoje, tendo sido descobertas mutações noutros genes (com diferentes penetrâncias e frequências), responsáveis também por um aumento do risco de cancro da mama.

No entanto, apesar de todos os avanços referidos, sabe-se ainda pouco sobre o contributo dos genes de baixa penetrância para o risco de cancro da mama, pelo que é crucial uma investigação mais dirigida a esta área. De facto, as mutações em genes de baixa penetrância, apesar de não conferirem por si só um grande aumento no risco de desenvolvimento de cancro da mama se consideradas a nível individual, poderão se combinadas entre si, ou associadas a mutações em genes de moderada e/ou de alta penetrância, originar um aumento do risco superior ao que seria de esperar de cada uma delas isoladamente.

Este efeito multiplicador é particularmente importante quando considerada a presença simultânea de mutações nestes genes de baixa penetrância nos indivíduos também portadores de mutações nos genes BRCA1 e 2, sendo possível que esta combinação no mesmo indivíduo, resulte num efeito amplificador do já grande potencial de cancro inerente à presença de mutações nos genes BRCA. Assim, os genes de baixa penetrância, apesar de não representarem em termos individuais um risco elevado (conforme descrito anteriormente), poderão ter uma importância significativa no potencial de risco total do doente, sendo por isso necessários estudos adicionais que possam identificar tais associações.

Ainda nesse sentido, para além da importância da descoberta e estudo dos possíveis efeitos da presença de mutações nos genes de baixa penetrância já explicitada, seria importante o aperfeiçoamento dos modelos de avaliação de risco de cancro existentes, através da utilização de matrizes combinatórias poligénicas que permitissem assim estimar o risco de cancro de um indivíduo, com base na combinação do risco individual de cada uma das suas mutações (sejam elas de alta, de moderada ou de baixa penetrância). Isto será certamente facilitado por uma previsível evolução da tecnologia, que permitirá por um lado o acesso a testes genéticos mais sofisticados e abrangentes (e a menor custo), aliado à evolução nos métodos de análise computadorizada cada vez mais complexos.

Assim, a descoberta e desenvolvimento de todos estes genes, interações e mecanismos de avaliação de risco permitirá oferecer pistas para novas estratégias de redução do risco de

cancro da mama hereditário para além das que já dispomos (vigilância, cirurgia de redução do risco, quimioprevenção e tratamento).

Apesar de todo o caminho que ainda falta percorrer na área do cancro da mama hereditário, já se dispõe atualmente de um grande conhecimento nesta área e a capacidade que dispomos de reduzir efetivamente o risco de cancro está a aumentar. O conhecimento mais aprofundado das bases genéticas de suscetibilidade ao cancro da mama, bem como das alterações genéticas das próprias células neoplásicas (genómica) contribuirá seguramente para o desenvolvimento de uma medicina personalizada, isto é, focada no doente mais do que na doença.

8. Bibliografia

1. Lynch HT, Snyder C, Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(6):1723-31.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2011;61(2):69-90.
3. George F. [Causes of deaths in Portugal and challenges in prevention]. *Acta medica portuguesa*. 2012;25(2):61-3.
4. Society AC. Breast Cancer Facts & Figures 2013-2014. Atlanta: American Cancer Society, Inc. 2013.
5. Ellis CN. Inherited Cancer Syndromes: Current Clinical Management: Springer; 2010.
6. Berliner JL, Fay AM, Cummings SA, Burnett B, Tillmanns T. NSGC practice guideline: risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer. *Journal of genetic counseling*. 2013;22(2):155-63.
7. Bradbury A, Olopade O. Genetic susceptibility to breast cancer. *Rev Endocr Metab Disord*. 2007;8(3):255-67.
8. National Comprehensive Cancer Network. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 4.2013). [internet] Disponível em http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_screening.pdf.
9. Boeri L, Canzonieri C, Cagioni C, Ornati F, Danesino C. Breast cancer and genetics. *Journal of ultrasound*. 2011;14(4):171-6.
10. Stratton MR, Rahman N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nature genetics*. 2008;40(1):17-22.
11. Berliner JL, Fay AM. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*. 2007;16(3):241-60.
12. Mavaddat N, Antoniou AC, Easton DF, Garcia-Closas M. Genetic susceptibility to breast cancer. *Molecular oncology*. 2010;4(3):174-91.

13. Majdak-Paredes EJ, Fatah F. Hereditary breast cancer syndromes and clinical implications. *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery : JPRAS*. 2009;62(2):181-9.
14. Ford D, Easton DF, Stratton M, Narod S, Goldgar D, Devilee P, et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. The Breast Cancer Linkage Consortium. *American journal of human genetics*. 1998;62(3):676-89.
15. Antoniou A, Pharoah PD, Narod S, Risch HA, Eyfjord JE, Hopper JL, et al. Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *American journal of human genetics*. 2003;72(5):1117-30.
16. Thompson D, Easton DF. Cancer Incidence in BRCA1 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2002;94(18):1358-65.
17. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 1999;91(15):1310-6.
18. Struwing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, et al. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. *The New England journal of medicine*. 1997;336(20):1401-8.
19. Peixoto A, Santos C, Pinheiro M, Pinto P, Soares MJ, Rocha P, et al. International distribution and age estimation of the Portuguese BRCA2 c.156_157insAlu founder mutation. *Breast cancer research and treatment*. 2011;127(3):671-9.
20. Zheng L, Li S, Boyer TG, Lee WH. Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. *Oncogene*. 2000;19(53):6159-75.
21. Mackay J, Szecsei CM. Genetic counselling for hereditary predisposition to ovarian and breast cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2010;21 Suppl 7:vii334-8.
22. Allain DC. Genetic counseling and testing for common hereditary breast cancer syndromes: a paper from the 2007 William Beaumont hospital symposium on molecular pathology. *The Journal of molecular diagnostics : JMD*. 2008;10(5):383-95.
23. Gage M, Wattendorf D, Henry LR. Translational advances regarding hereditary breast cancer syndromes. *Journal of surgical oncology*. 2012;105(5):444-51.

24. Smith EC. An overview of hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Journal of midwifery & women's health*. 2012;57(6):577-84.
25. Brunet J. Hereditary breast cancer and genetic counseling in young women. *Breast cancer research and treatment*. 2010;123 Suppl 1:7-9.
26. Da Silva L, Lakhani SR. Pathology of hereditary breast cancer. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2010;23 Suppl 2:S46-51.
27. Vargas AC, Reis-Filho JS, Lakhani SR. Phenotype-genotype correlation in familial breast cancer. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2011;16(1):27-40.
28. Apostolou P, Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *BioMed research international*. 2013;2013:747318.
29. Njiaju UO, Olopade OI. Genetic determinants of breast cancer risk: a review of current literature and issues pertaining to clinical application. *The breast journal*. 2012;18(5):436-42.
30. De Greve J, Sermijn E, De Brakeleer S, Ren Z, Teugels E. Hereditary breast cancer: from bench to bedside. *Current opinion in oncology*. 2008;20(6):605-13.
31. Euhus DM, Robinson L. Genetic predisposition syndromes and their management. *The Surgical clinics of North America*. 2013;93(2):341-62.
32. Rosenberg PS, Greene MH, Alter BP. Cancer incidence in persons with Fanconi anemia. *Blood*. 2003;101(3):822-6.
33. Hollestelle A, Wasielewski M, Martens JW, Schutte M. Discovering moderate-risk breast cancer susceptibility genes. *Current opinion in genetics & development*. 2010;20(3):268-76.
34. Rosen EM. BRCA1 in the DNA damage response and at telomeres. *Frontiers in genetics*. 2013;4:85.
35. Forman AD, Hall MJ. Influence of race/ethnicity on genetic counseling and testing for hereditary breast and ovarian cancer. *The breast journal*. 2009;15 Suppl 1:S56-62.
36. Christinat A, Pagani O. Practical aspects of genetic counseling in breast cancer: lights and shadows. *Breast (Edinburgh, Scotland)*. 2013;22(4):375-82.

37. Riley BD, Culver JO, Skrzynia C, Senter LA, Peters JA, Costalas JW, et al. Essential elements of genetic cancer risk assessment, counseling, and testing: updated recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *Journal of genetic counseling*. 2012;21(2):151-61.
38. Dreyer G. Screening for gynaecologic cancers in genetically predisposed women. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2012;26(2):267-82.
39. Mutch D, Denny L, Quinn M. Hereditary gynecologic cancers. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2014;124(3):189-92.
40. Hamilton R. Genetics: breast cancer as an exemplar. *The Nursing clinics of North America*. 2009;44(3):327-38.
41. Drohan B, Roche CA, Cusack JC, Jr., Hughes KS. Hereditary breast and ovarian cancer and other hereditary syndromes: using technology to identify carriers. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(6):1732-7.
42. Woodson AH, Profato JL, Muse KI, Litton JK. Breast cancer in the young: role of the geneticist. *Journal of thoracic disease*. 2013;5(Suppl 1):S19-26.
43. Robson ME, Storm CD, Weitzel J, Wollins DS, Offit K. American Society of Clinical Oncology policy statement update: genetic and genomic testing for cancer susceptibility. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):893-901.
44. Genetic risk assessment and BRCA mutation testing for breast and ovarian cancer susceptibility: recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2005;143(5):355-61.
45. Vargas AC, Da Silva L, Lakhani SR. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers. *Familial cancer*. 2010;9(4):545-53.
46. Euhus DM, Leitch AM, Huth JF, Peters GN. Limitations of the Gail model in the specialized breast cancer risk assessment clinic. *The breast journal*. 2002;8(1):23-7.
47. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G. Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective. *Surgical oncology*. 2002;10(4):183-92.

48. Couch FJ, DeShano ML, Blackwood MA, Calzone K, Stopfer J, Campeau L, et al. BRCA1 mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer. The New England journal of medicine. 1997;336(20):1409-15.
49. Powell M, Jamshidian F, Cheyne K, Nititham J, Prebil LA, Ereman R. Assessing Breast Cancer Risk Models in Marin County, a Population With High Rates of Delayed Childbirth. Clinical breast cancer. 2013.
50. Biswas S, Atienza P, Chipman J, Hughes K, Barrera AM, Amos CI, et al. Simplifying clinical use of the genetic risk prediction model BRCAPRO. Breast cancer research and treatment. 2013;139(2):571-9.
51. Biswas S, Arun B, Parmigiani G. Reclassification of predictions for uncovering subgroup specific improvement. Statistics in medicine. 2013.
52. Antoniou AC, Cunningham AP, Peto J, Evans DG, Lalloo F, Narod SA, et al. The BOADICEA model of genetic susceptibility to breast and ovarian cancers: updates and extensions. British journal of cancer. 2008;98(8):1457-66.
53. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14(5):1730-6; discussion 7-40.
54. VI Reunião de Consenso Nacional do Cancro da Mama; Luso, 24 e 25 Maio de 2008. [internet] 2008 [Consultado a 20-02-2014]. Disponível em <http://www.spsenologia.pt/wp-content/uploads/2008/07/vi-reuniao-de-consenso-nacional-do-cancro-da-mama.pdf>
55. Lei n.º 12/2005, de 26 de Janeiro.
56. Vig HS, Wang C. The evolution of personalized cancer genetic counseling in the era of personalized medicine. Familial cancer. 2012;11(3):539-44.
57. Culver JO, Brinkerhoff CD, Clague J, Yang K, Singh KE, Sand SR, et al. Variants of uncertain significance in BRCA testing: evaluation of surgical decisions, risk perception, and cancer distress. Clinical genetics. 2013;84(5):464-72.
58. Meindl A, Ditsch N, Kast K, Rhiem K, Schmutzler RK. Hereditary breast and ovarian cancer: new genes, new treatments, new concepts. Deutsches Arzteblatt international. 2011;108(19):323-30.

59. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. Hereditary breast and ovarian cancer due to mutations in BRCA1 and BRCA2. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2010;12(5):245-59.
60. Surbone A. Social and ethical implications of BRCA testing. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 1:i60-6.
61. Ormondroyd E, Donnelly L, Moynihan C, Savona C, Bancroft E, Evans DG, et al. Attitudes to reproductive genetic testing in women who had a positive BRCA test before having children: a qualitative analysis. *European journal of human genetics : EJHG*. 2012;20(1):4-10.
62. Vos J, van Asperen CJ, Oosterwijk JC, Menko FH, Collee MJ, Gomez Garcia E, et al. The counselees' self-reported request for psychological help in genetic counseling for hereditary breast/ovarian cancer: not only psychopathology matters. *Psycho-oncology*. 2013;22(4):902-10.
63. Brankovic-Magic M, Dobricic J, Krivokuca A. Genetics of breast cancer: contribution of BRCA1/2 genes alterations to hereditary predisposition. *Vojnosanitetski pregled Military-medical and pharmaceutical review*. 2012;69(8):700-6.
64. Edwards A, Gray J, Clarke A, Dundon J, Elwyn G, Gaff C, et al. Interventions to improve risk communication in clinical genetics: systematic review. *Patient education and counseling*. 2008;71(1):4-25.
65. Buckmaster AM, Gallagher P. Experiences of and perspectives on genetic testing for breast/ovarian cancer in and outside of the customary clinical setting. *Psychology & health*. 2010;25(9):1041-59.
66. Euhus D. Managing the breast in patients who test positive for hereditary breast cancer. *Annals of surgical oncology*. 2012;19(6):1738-44.
67. Murphy CD, Lee JM, Drohan B, Euhus DM, Kopans DB, Gadd MA, et al. The American Cancer Society guidelines for breast screening with magnetic resonance imaging: an argument for genetic testing. *Cancer*. 2008;113(11):3116-20.
68. Weinstein SP, Localio AR, Conant EF, Rosen M, Thomas KM, Schnall MD. Multimodality screening of high-risk women: a prospective cohort study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(36):6124-8.
69. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of

breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769-78.

70. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(11):1317-25.

71. Sardanelli F, Podo F, D'Agnolo G, Verdecchia A, Santaquilani M, Musumeci R, et al. Multicenter comparative multimodality surveillance of women at genetic-familial high risk for breast cancer (HIBCRIT study): interim results. *Radiology*. 2007;242(3):698-715.

72. Pal T, Vadaparampil ST. Genetic risk assessments in individuals at high risk for inherited breast cancer in the breast oncology care setting. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2012;19(4):255-66.

73. Teller P, Kramer RK. Management of the asymptomatic BRCA mutation carrier 2010. 121-31 p.

74. Paradiso A, Formenti S. Hereditary breast cancer: clinical features and risk reduction strategies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011;22 Suppl 1:i31-6.

75. Gopie JP, Mureau MA, Seynaeve C, Ter Kuile MM, Menke-Pluymers MB, Timman R, et al. Body image issues after bilateral prophylactic mastectomy with breast reconstruction in healthy women at risk for hereditary breast cancer. *Familial cancer*. 2013;12(3):479-87.

76. Rebbeck TR, Kauff ND, Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101(2):80-7.

77. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(9):967-75.

78. Clark AS, Domchek SM. Clinical management of hereditary breast cancer syndromes. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*. 2011;16(1):17-25.

79. Rebbeck TR, Friebel T, Wagner T, Lynch HT, Garber JE, Daly MB, et al. Effect of short-term hormone replacement therapy on breast cancer risk reduction after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: the PROSE Study Group.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(31):7804-10.

80. Narod SA, Brunet JS, Gadirian P, Robson M, Heimdal K, Neuhausen SL, et al. Tamoxifen and risk of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a case-control study. Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Lancet. 2000;356(9245):1876-81.

81. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. Journal of the National Cancer Institute. 1998;90(18):1371-88.

82. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1999;281(23):2189-97.

83. Miesfeldt S, Lamb A, Duarte C. Management of genetic syndromes predisposing to gynecologic cancers. Current treatment options in oncology. 2013;14(1):34-50.

84. Graeser MK, Engel C, Rhiem K, Gadzicki D, Bick U, Kast K, et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27(35):5887-92.

85. Narod SA, Offit K. Prevention and management of hereditary breast cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(8):1656-63.

86. Herrinton LJ, Barlow WE, Yu O, Geiger AM, Elmore JG, Barton MB, et al. Efficacy of prophylactic mastectomy in women with unilateral breast cancer: a cancer research network project. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2005;23(19):4275-86.